

原 著

インドシアニングリーンを用いた、皮下乳腺全摘出術後の 乳頭乳輪の血液灌流の測定

山口 悟, 原科 孝雄, Jean Yves Petit*

Evaluation of Skin Perfusion After Nipple-Sparing Mastectomy by Indocyanine Green Dye

Satoru Yamaguchi, Takao Harashina, Jean Yves Petit* (Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Saitama Medical Center, Kawagoe, Saitama 350-8550, Japan, *Department of Plastic and Reconstructive Surgery European Institute of Oncology, Milan, Italy)

The aim of this study is to investigate the blood supply of the normal nipple-areola complex (NAC) and the spared nipple-areola complex after a nipple-sparing mastectomy by the analysis of the fluorescence resulting from the indocyanine green dye (ICG) injection. At European Institute of Oncology (Milan, Italy), the nipple-sparing mastectomy is a subcutaneous mastectomy which spares a small glandular tissue underneath the areola to preserve the blood supply of the NAC, associated with intraoperative radiotherapy of the remaining glandular tissue. From December 2002 to July 2003 we performed the ICG analyses in 10 monolateral nipple-sparing mastectomy cases (10 healthy breasts and 10 postoperative breasts). In all cases, the resulting fluorescence was registered in three different zones: surrounding mammary skin, areola, and nipple. The slope of the each fluorescence curve was measured. On the healthy breast, the nipple showed a very high perfusion compared with other zones. On the contrary, after the mastectomy the fluorescent pattern was completely altered, being the perfusion of the nipple very low. The perfusion of the surrounding mammary skin was not so changed after surgery. Even more, the perfusion was superior than the healthy breast. In conclusion, these preliminary cases confirm the applicability of the ICG technique to evaluate the perfusion of the healthy and spared nipple-areola complex after surgery. In the future, we can apply this technique to estimate the future-results just after a nipple-sparing mastectomy to avoid NAC necrosis and hypoprojection of the nipple.

Keywords: breast, Surgical Flaps, Dyes, Indocyanine Green, Perfusion

J Saitama Med School 2005;32:45-50

(Received February 15, 2005)

緒 言

乳頭乳輪温存皮下乳腺全摘出術後の乳頭乳輪部の血流動態および臨床経過の結果は乳腺に携わる外科医の関心を集めている。術後の乳頭乳輪壊死や乳頭の扁平化が問題になるからである。乳頭乳輪温存皮下乳腺全摘出術は、イタリアはミラノの我々ヨーロッパがんセンターでは、直下にわずかな乳腺組織を残し乳頭乳輪を温存した皮下乳腺全摘出術後に、術中の21Gyの放射線照射(ELIOT)を併用した新しい手術手技である

と報告してきている^{1,2)}。日本においては、術中の放射線照射は行わないものの、癌の組織型によっては、皮下乳腺全摘出術が適応となる症例も今後増えていくと考えられる³⁾。また、性同一性障害の患者に行う両側乳房切除術の場合も、乳頭乳輪を温存した手術が基本である。そのため、皮下乳腺全摘出術後の乳頭乳輪の血液灌流状態とその後の臨床的経過の相関関係を調べることは有益であり、またそのデータは、将来の患者へ術後に抗凝固療法やプロスタグランジン投与などの血液灌流改善のための治療を行うか否かを判断する手助けになると考えられる。

皮下乳腺全摘出術後や乳房縮小術後の乳頭乳輪部の血液灌流測定はlaser Dopplerフローメトリーや蛍光染

埼玉医科大学総合医療センター形成外科

*ヨーロッパがんセンター形成外科(イタリア共和国, ミラノ市)

[平成17年2月15日受付]

色法で既に行われている^{4,5)}。しかしながら、健常な乳房皮膚の血液灌流測定やそれと患側との比較は行われていない。そこで、今回乳頭乳輪部を含む乳房皮膚の血液灌流の測定をおこなった。測定にはインドシアニングリーン（以下ICG）を用いた。ICGを用いた皮弁の血液灌流測定はこの20年間で大変な進歩を遂げた⁶⁻⁹⁾。Holmらは有茎皮弁の術中血液灌流測定が有益であると報告しており¹⁰⁾、筆者も、有茎のTRAM flapにおいて術中血液灌流測定の有効性を報告した¹¹⁾。さらに様々な種類の皮弁の血液灌流測定へのICGの有益性が報告されている¹²⁾。そのため、ICGでの乳頭乳輪部の血液灌流の測定は現時点でもっとも実用性が高い血液灌流の測定方法と考えICGを採用した。

方 法

2002年の12月から2003年の7月までに、ヨーロッパがんセンター（イタリア、ミラノ）の乳腺外科において施行された、片側の乳頭乳輪温存皮下乳腺全摘出術症例10例に対し、ICGを用いた術中血液灌流測定を各症例につき1回施行した。症例の内訳はTable 1にあるように、浸潤癌が6例、非浸潤癌が3例、良性腫瘍が1例であった。

ICGによる血液灌流測定がまだ一般化されていないため、念のためヨードアレルギーの既往がある患者ではこの測定は行わず、また、ICGが排泄される臓器である肝臓の機能低下がある患者でもこの測定は行わなかった。患者へのインフォームドコンセントは十分に獲得した。

健側および患側の測定

健康な乳房皮膚の血液灌流を調べるためと、温存された乳頭乳輪部の血液灌流に対する皮下乳腺全摘出術の影響を調べるために、片側の皮下乳腺全摘出術を施行された患者10例に対しICG測定を施行した。測定は、ビデオカメラを患者の頭側にセットし乳腺の

全摘出術直後、放射線照射直前に行った。レーザー照射（0.16 W, 波長780 nm）のもとで、経静脈的にICGをボラスで投与した（0.5 mg/kg）。蛍光は赤外線偏光フィルター付きビデオカメラ（IC-View System, Pulsion Medical Systems, Germany）に記録され、パーソナルコンピュータ上の特別に作製されたプログラム（IC-CALC, Pulsion Medical Systems, Germany）で分析した。コンピュータ上での計測位置は、患者の乳房の左右対称に位置する3箇所（乳房皮膚、乳輪、乳頭）で行い、健側のみの分析、患側のみの分析、健側と患側の比較分析を行った。計測位置の詳細は以下の如くである。（Fig. 1）

縦軸はarbitrary unit、横軸は時間（秒）における蛍光輝度カーブに対して蛍光輝度の初期の立ち上がり（傾き）を計測した。Holmらによって既に報告されている¹⁰⁾が、蛍光輝度の上昇の傾きと組織の血液灌流との間には強い相関関係がある。そこで各部位の血液灌流を分析するために、各部位間の蛍光輝度カーブの傾きで分析を行った。全症例の傾きの平均値を算出し、各部位間でUnpaired t testを行い、two-tail P valueを算出した。また、健側群と術後群を患者ごとの術前と術後に見立て、部位毎の平均値でPaired t testを行い、two-tail P valueを算出した。

臨床の経過観察

温存された乳頭乳輪に対し、術後2ヶ月目から8ヶ月目の間に各症例につき1回、形態の評価を医師が行った。特に1) 健側と比較した乳頭の肉眼的な高さ、2) 肉眼視において乳頭乳輪において境目がはっきり認知される色調の変化、さらに3) 乳頭乳輪の部分もしくは完全壊死の存在の有無について調べた。

また、乳頭が扁平化した群と扁平化しなかった群において、乳頭部の蛍光輝度の傾きの平均値でUnpaired t testを行い、two-tail P valueを算出した。

Table 1. Patients and clinical results

No.	Age	Cancer type	Clinical results
1	47	DIC	OK
2	42	DIC	OK
3	35	DCIS	OK
4	39	DCIS	Hyperchromatosis
5	49	DCIS	OK
6	44	DIC	Nipple hypoprojection
7	37	DIC	OK
8	55	Benign	Nipple hypoprojection
9	54	DIC	Nipple hypoprojection
10	35	DIC	Nipple hypoprojection

DIC : Ductal invasive carcinoma
DCIS: Ductal carcinoma in situ

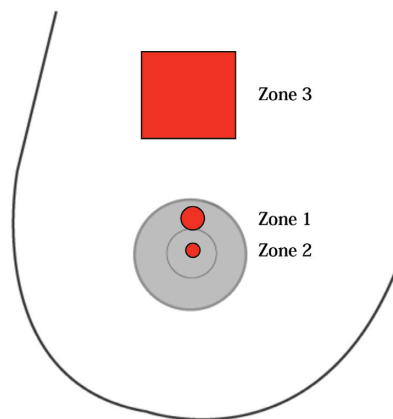


Fig. 1. Zone 1: a circular area of 10 mm in diameter, placed on the superior areola, Zone 2: a circular area of 5 mm in diameter, centered on the nipple, Zone 3: a square area, 50 mm in length each side, placed on the superior mammary skin.

結 果

健側の測定において、ICGの経静脈的投与の後、ICGから発せられる蛍光は皮膚穿通枝のものから順に確認された。そして、乳房皮膚全体にいきわたる様子が観察された。すべての症例で、温存された乳頭乳輪の蛍光を良好に測定することができた。副作用を呈した症例はなかった。

健側の測定

健側では、温存された乳頭乳輪の蛍光輝度は乳房皮膚より最終的に高い値を示した。(Fig. 2, 患者の右側)

代表的な蛍光輝度カーブ(症例2)をFig. 3に示す。カーブの形状はすべての症例で類似していた。まず、はじめの上昇部、中ほどのプラトー部が続き、蛍光の発生後1分以内に降下し始めた。部屋の明るさを補正



Fig. 2. Intraoperative detection of the resulting fluorescence.

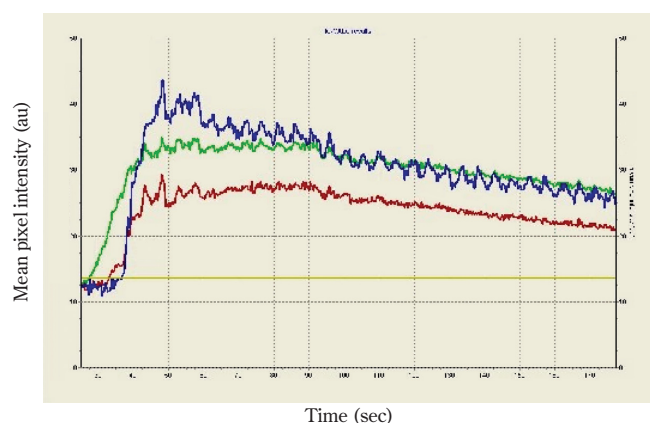


Fig. 3. Fluorescence intensity curves at the healthy breasts. Red line: fluorescence in Zone 1, areola. Blue line: fluorescence in Zone 2, nipple. Green line: fluorescence in Zone 3, mammary skin. Yellow line: control.

するための、輝度に変化のない点で測定したコントロール値の線も示す。傾きの平均(Fig. 4)をとると、乳房皮膚と乳輪に比較して、乳頭の傾きが顕著に大きく、乳輪と乳頭の傾きには有意に差がみられた。各部位間の有意差検定結果は以下の通りである。乳房皮膚と乳輪($p=0.1061$), 乳房皮膚と乳頭($p=0.5457$), 乳輪と乳頭($p=0.0498$)。

患側の測定

症例2の皮下乳腺全摘出術後の蛍光輝度カーブをFig. 5に示す。皮下乳腺全摘出術後の蛍光カーブは健側のそれと比べて完全に違ったパターンを示し、す

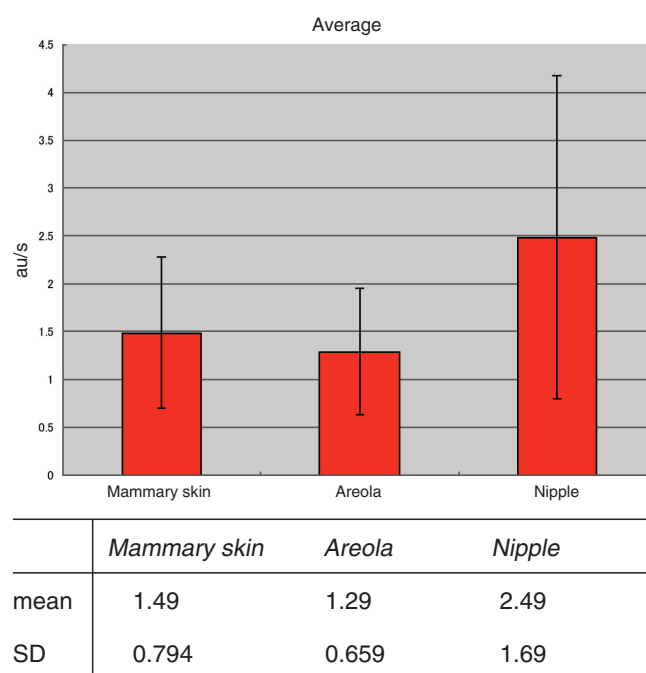


Fig. 4. Average and standard deviation of the slope of each fluorescence curve at the healthy breasts.

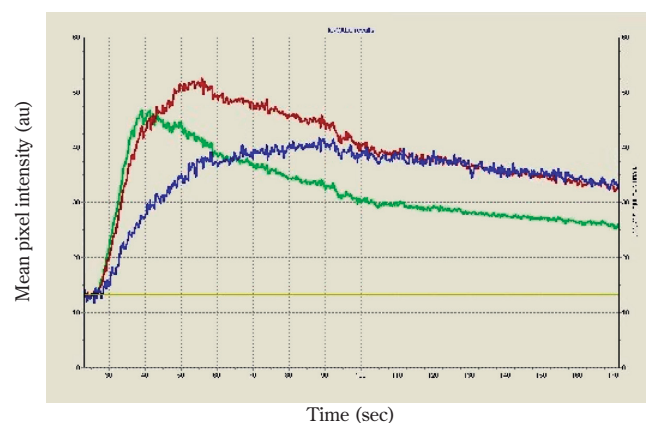


Fig. 5. Postoperative fluorescence intensity curves. Red line: fluorescence in Zone 1, areola. Blue line: fluorescence in Zone 2, nipple. Green line: fluorescence in Zone 3, mammary skin. Yellow line: control.

すべての症例でパターンは類似していた。傾きの平均 (Fig. 6) をとると、乳房皮膚、温存乳輪、温存乳頭の順で小さくなり、お互いすべてに有意差をもって違いを認めた。各部位間の有意差検定結果は以下の通りである。乳房皮膚と温存乳輪 ($p=0.0001$)、乳房皮膚と温存乳頭 ($p=0.0055$)、温存乳輪と温存乳頭 ($p=0.0390$)。

健側と患側の比較

患側の蛍光輝度カーブの傾きに関して、各々の症例で健側の傾きに比較した割合の平均をとると、Fig. 7 のようになり、乳房皮膚の傾きは健側よりも大きく、温存乳輪の傾きは健側よりわずかに小さく、温存乳頭の傾きは健側より著しく小さかった。健側を術前、患側を術後と見立てると、乳房皮膚と乳頭において術前術後で有意差をもって違いを認めた。各部位の術前術後の有意差検定結果は以下の通りである。乳房皮膚 ($p=0.0155$)、乳輪 ($p=0.3733$)、乳頭 ($p=0.0018$)

臨床の臨床経過

Table 1にあるように、温存された乳頭乳輪の壊死は経過中観察されなかったが、乳頭の扁平化が目立ち、色素脱出も観察された。

乳頭の扁平化をきたした群ときたさなかった群において、Fig. 8に示すように、乳頭の蛍光輝度の傾きの平均値を比較すると、有意差をもって違いが見られた。 ($p=0.0294$)

考 察

静脈内投与されたICGは比較的大きな血中タンパク質に強く結合する。そのため組織液中に漏れる事なく、血管内にとどまる。また、約800 nmの近赤外線を吸収し、励起され約840 nmの蛍光を発する。これらの光はどちらも皮膚を透過する波長なため、偏光フィルター付の普通のビデオカメラでICGの蛍光を記録できる。録画中は、電子機器のモニターなどからのアーチファクトを取り除くために、可及的に部屋を暗くする必要がある。

今回の症例群において副作用を呈した症例はなく、わずか数分で乳房の皮膚血液灌流を測定できたため、ICGによる皮膚血液灌流の分析は安全で、速い方法であることが示された。また文献的には、0.076%に治療を必要とする副作用（低血圧や注入部静脈痛）が起こるとされている¹³⁾が、ICGへのアレルギー歴はもちろんのこと、ヨードのアレルギーのある患者や、肝不全の患者には投与しないなど、やや厳しい基準で患者を選択すれば、副作用発生をさらに抑えることができると考える。

蛍光輝度カーブの形状ははじめの上昇部、中ほどのプラトー部が続き、蛍光の発生後1分以内に降下し始めた。これは、ICGが体内の血流からすばやく排泄されている事を反映していると考えられる。

健側乳房では、平均値において、乳頭の血液灌流は乳輪と乳房皮膚に比して非常に良いことが分かった。

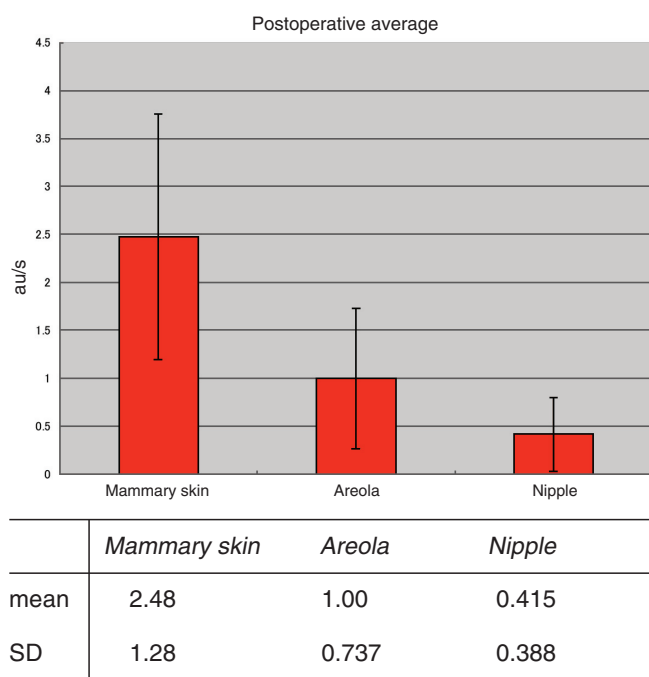


Fig. 6. Average and standard deviation of the slope of each fluorescence curve at the postoperative breasts.

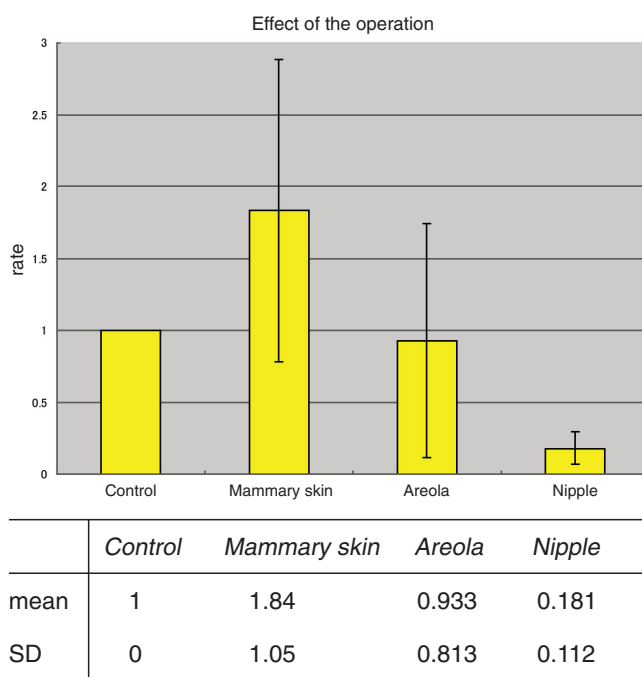


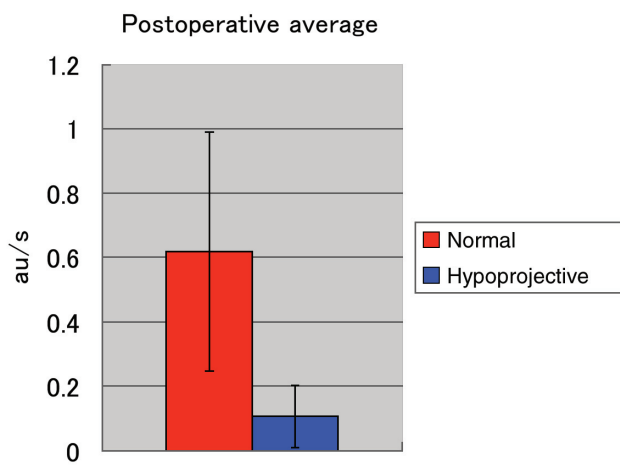
Fig. 7. Comparison of the average slope and standard deviation of each fluorescence curve between healthy breast and postoperative breast.

体幹より突出した臓器である乳頭のほうがむしろ、乳輪と乳房皮膚より血流が良いことが判明したのである。乳頭と乳輪の血液灌流の間に有意差をもって違いが見られたことは、中島ら¹⁴⁾が報告しているように、乳頭へは乳房皮膚からの血行以外に乳腺内からの穿通枝による血行があるということを反映した結果であると考えられる。

患側乳房では、平均値において乳房皮膚と温存乳輪の血液灌流は温存乳頭より良かった。これは、健側の測定結果と反対であり、外科手術が、乳頭乳輪の生理学的な血液灌流パターンを著しく変えてしまったと考えられる。先の考察と同様に、乳腺内からの穿通枝の血行遮断によるためと考えられる。

健側と患側との比較では、術前と比較して術後の血液灌流が乳輪ではあまり変わらず、乳頭では有意に低下していることが分かった。このことから、術後の新しい環境に乳輪および乳頭という臓器が耐えうるか否かは別にして、乳輪より、乳頭へのほうが乳腺切除という手術のダメージが大きいと考えられる。やはりこれも、乳頭の血液灌流は乳房皮膚と乳輪のそれらとは違い、乳腺組織内からの穿通枝によって主にもたらされているためと考えられる。また、乳房皮膚の術後血液灌流は、術前より有意に増加していた。これは、Proanoら¹⁵⁾が報告しているが、手術後の充血によって、血液灌流が上昇しているためではないかと考えられる。

今回の臨床経過中、温存乳頭の扁平化が目立った。



	Normal nipple	Hypoprojective nipple
mean	0.62	0.107
SD	0.372	0.097

Fig. 8. Comparison of the average slope and standard deviation of each fluorescence curve between postoperative normal nipple and hypoprojective nipple.

そして術後の乳頭の扁平化と、術中血液灌流量の間に有意な相関関係が見出された。ただし、温存乳頭乳輪が壊死に陥った症例は1例もなかった。そのため現時点では、ICGによる皮下乳腺全摘出術後の血液灌流測定の意義は、乳頭の扁平化をある程度予測できるということになる。今後症例を重ねて、術後に乳頭乳輪が壊死を起こす症例の蛍光輝度カーブを得ることにより、術後乳頭乳輪壊死に陥る場合の術中の血液灌流量を見出すことが可能になると考えられる。

ICGを用いた血液灌流の測定の長所は、短時間に目的とする組織の血液灌流を測定でき、またICGの体外への排泄速度が非常に速いため、反復測定が可能である点である。短所は、測定の際は部屋を暗くする必要があること、レーザー光が平面であるため、曲面の組織の血液灌流を正確に測定し得ない可能性があること、今回のように胸郭皮膚の測定では呼吸性の変動のために蛍光輝度の計測が難しくなることなどである。

今後ICGを用いた血液灌流測定法が確立し、皮下乳腺全摘出術後の温存乳頭乳輪部の組織の臨床経過と術中血液灌流の間の相関関係がより明確になれば、術後壊死が予想される場合には、無駄な術中放射線照射はおこなわずその場で乳頭乳輪部の切除縫縮を行うことや、壊死に陥るほどではないにしても血液灌流が不十分と判断される時には、血液灌流を良くするような全身療法（抗凝固療法やプロスタグランジン投与など）を行うことができるようになると思われる。

ただ、今回の問題点としては、術前と術後一定期間毎の血液灌流測定というように十分に各症例の臨床経過を追えなかったこと、術中放射線照射の臨床結果への影響を明確化できなかったこと、術後の乳頭乳輪部直下の組織（筋肉、筋膜、脂肪組織）からの血行再開による臨床経過への影響が明確化できなかったことなどがあり、今後さらなる研究が必要である。

結 論

ICGを用いた皮膚の血液灌流の測定は十分に実用に耐えうるものであった。それを用いた計測によって、乳房においては、乳頭の血液灌流が最も良く、それに対し皮下乳腺全摘出術をおこなうと、温存乳頭の血液灌流がもっとも悪くなるということが確認された。また、術後の乳頭の扁平化を、術中のICGを用いた術中血液灌流測定値から予測することが可能であることが示唆された。今後、術後乳頭乳輪部の壊死とICGによる術中血液灌流測定値との相関関係を見出すためにさらなるデータ収集が必要である。

引用文献

- 1) Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Gatti G, Intra M, Zurrida S. A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers

- that are conservatively treated. *Eur J Cancer* 2001;37(17):2178-83.
- 2) Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Rey P, Didier F, Giraldo A, et al. The nipple-sparing mastectomy: early results of a feasibility study of a new application of perioperative radiotherapy (ELIOT) in the treatment of breast cancer when mastectomy is indicated. *Tumori* 2003;89(3):288-91.
 - 3) Cense HA, Rutgers EJ, Lopes Cardozo M, Van Lanschot JJ. Nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a viable option? *Eur J Surg Oncol* 2001;27(6):521-6.
 - 4) Hallock GG. Prediction of nipple viability following reduction mammoplasty using laser Doppler flowmetry. *Ann Plast Surg* 1992; 29(5): 457-60.
 - 5) Roth AC, Zook EG, Brown R, Zamboni WA. Nipple-areolar perfusion and reduction mammoplasty: correlation of laser Doppler readings with surgical complications. *Plast Reconstr Surg* 1996;97(2):381-6.
 - 6) Still J, Law E, Dawson J, Bracci S, Island T, Holtz J. Evaluation of the circulation of reconstructive flaps using laser-induced fluorescence of indocyanine green. *Ann Plast Surg* 1999;42: 266-74.
 - 7) Höer J, Töns C, Schachtrupp A, Anurov M, Titkova S, Oettinger A, et al. Quantitative evaluation of abdominal wall perfusion after different types of laparotomy closure using laser-fluorescence videography. *Hernia* 2002;6:11-6.
 - 8) Still JM, Law EJ, Klavuhn KG, Island TC, Holtz JZ. Diagnosis of burn depth using laser-induced indocyanine green fluorescence: a preliminary clinical trial. *Burns* 2001;27:364-71.
 - 9) McFarland DC, Lawrence PF. Skin Fluorescence. Method to Predict Amputation Site Healing. *J Surg Res* 1982;32:410-5.
 - 10) Holm C, Mayr M, Höfter E, Becker A, Pfeiffer UJ, Muhlbauer W. Intraoperative evaluation of skin-flap viability using laser-induced fluorescence of indocyanine green. *Br J Plast Surg* 2002;55:635-44.
 - 11) Yamaguchi S, De Lorenzi F, Petit JY, Rietjens M, Garusi C, Giraldo A. The "perfusion map" of the unipedicled TRAM flap to reduce postoperative partial necrosis. *Ann Plast Surg* 2004;53(3):205-9.
 - 12) Mothes H, Donicke T, Friedel R, Simon M, Markgraf E, Bach O. Indocyanine-green fluorescence video angiography used clinically to evaluate tissue perfusion in microsurgery. *J Trauma* 2004; 57(5):1018-24.
 - 13) Obana A, Miki T, Hayashi K, Takeda M, Kawamura A, Mutoh T. Survey of complications of indocyanine green angiography in Japan. *Am J Ophthalmol* 1994 15;118(6):749-53.
 - 14) Nakajima H, Imanishi N, Aiso S. Arterial anatomy of the nipple-areola complex. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96 (4): 843-5.
 - 15) Proano E, Perbeck LG. Influence of the site of skin incision on the circulation in the nipple-areola complex after subcutaneous mastectomy in breast cancer. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1996;30(3):195-200.